

Le synacthène-retard en thérapeutique dermatologique

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Gabrielle DUBOIS-FERRIERE

de

Meyrin

Thèse N° 3404

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974

Le synacthène-retard en thérapeutique dermatologique

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Gabrielle DUBOIS-FERRIERE

de

Meyrin

Thèse N° 3404

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Paul Laugier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 24 juin 1974

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3404



Nous remercions le professeur Paul Laugier, grand professeur et homme de coeur, de ses précieux conseils.

Notre vive reconnaissance va également à Madame N. Hunziker, professeur, au docteur M. Orusco et au docteur R. Brun pour leur aide indispensable.

A MON MARI

A MES ENFANTS

AU DOCTEUR H. LOZERON

AU DOCTEUR M. CHAMAY

INTRODUCTION

La cortisone découverte par Reichstein (1939) vient à peine d'être introduite dans la thérapeutique par Hench et Kendall (1940) que Thorn souligne la supériorité de l'ACTH. Cependant, l'apparition de nouveaux corticoïdes plus maniables et moins nocifs que la cortisone et la fréquence des accidents de sensibilisation provoqués par l'ACTH lui font préférer les corticoïdes. La synthèse par Kappeler et Schwyzer (25) d'une molécule de 24 acides aminés qui possède toute l'activité corticotrope de l'ACTH sans son pouvoir antigénique et la mise à la disposition des cliniciens de la tetracosactrine qui contient les 24 acides aminés donnent un nouvel intérêt à cette thérapeutique ce qui nous a incités, après bien d'autres, à l'utiliser à la Clinique Universitaire de Dermatologie de Genève, afin d'essayer d'en connaître les indications, à la lumière des résultats obtenus.

Physiologie et pharmacologie de l'ACTH

L'ACTH est probablement formée par les cellules basophiles de l'antéhypophyse. Des facteurs hypothalamiques libèrent l'hormone corticotrope. Le cortisol sécrété par le cortex surrénal sous l'influence de l'ACTH exerce une action inhibitrice sur l'antéhypophyse (51). Le diencéphale réagit aux variations du taux plasmatique du cortisol. (43, 19). D'après Liddle (29) l'hypothalamus est soumis à un rythme nycthéméral. De nombreuses analyses de la concentration plasmatique et de l'élimination urinaires des 17 OHCS ont prouvé ce rythme circadien. (49).

En 1954, à partir de l'ACTH de porc on a isolé une chaîne polypeptide comprenant 39 radicaux d'acides aminés. Peu après, on a découvert que l'activité corticotrope réside dans les premiers 24 acides aminés, alors que l'activité immunologique comprend la partie terminale de la molécule (25 - 39) qui est inerte sur le plan hormonal. (18).

2. Effets extra-surréaliens de l'ACTH

L'ACTH exerce son influence sur les tissus périphériques, hors du cortex surrénal. Il faut des doses d'hormone élevées pour la constater.

D'après Schuler (40) et Thody (44) l'ACTH stimule chez les amphibiens la dispersion des grains de mélanine dans les mélanophores : la peau devient foncée. L'hyperpigmentation qui peut survenir après l'ACTH-thérapie de longue durée serait due à cette action.

Lundquist (30) note l'action faiblement hypoglycémisante de l'ACTH par stimulation de la sécrétion insulinaire. Elle ne se manifeste qu'à de très hautes doses car elle s'efface devant l'action hyperglycémisante du cortisol.

La thérapie par l'ACTH et son action allergisante

L'hormone corticotrope possède l'action anti-inflammatoire et anti-allergique du cortisol dont elle stimule la production. Utilisés de façon prolongée, l'ACTH et le cortisol s'opposent par leur action sur le cortex surrénal : hypertrophié par la corticotrophine, mis en sommeil puis en atrophie parfois sévère par les corticoïdes (52).

L'ACTH-thérapie est donc plus physiologique qu'une corticothérapie. L'apparition d'accidents allergiques graves a fait limiter l'usage de l'ACTH au profit des corticoïdes.

La nature chimique de l'ACTH oblige l'introduction parentérale: elle serait détruite per os par la trypsine.

Quel est l'agent sensibilisateur ?

D'après Arnoldsson (3), Duchaine (12) et Wolf fromm (52) l'allergie à l'ACTH est due aux impuretés protéiniques que renferment les préparations commerciales. Une quantité de 0,008 microgramme est capable de provoquer une réaction de Prausnitz - Küstner positive. Ni les molécules de l'hormone elle-même, ni les protéines de l'espèce animale dont est extraite l'ACTH ne seraient l'antigène responsable. Schwartz - Speck (42) a mis en évidence par la méthode de diffusion sur gel que des anticorps se forment chez la plupart des malades traités par l'ACTH extractive.

D'après Charpin (7) la fréquence des accidents allergiques est variable. Le pourcentage de 38 % paraît un chiffre record et 3 % un chiffre minimum. Ce sont les signes cutanés qui dominent la nature des accidents. On a noté des manifestations viscérales et on connaît des accidents mortels.

Duchaine (12) note en 1961 que l'ACTH est un produit dangereux. Malgré ses indications thérapeutiques son usage est peu à peu abandonné et réservé aux épreuves de stimulation de la cortico-surrénale [test de Thorn (53)] , pour la relance des surrénales et pour les états de mal asthmatique.

Chimie et pharmacologie du synacthène et du synacthène-retard

En 1961 Kappeler et Schwyzer (25) font la synthèse du synacthène, un polypeptide qui contient la séquence des acides aminés 1 - 24 de la formule de l'hormone adreno-corticotrope. C'est une tetracosapeptide. Le terme de tetracosactide a été proposé comme dénomination commune internationale abrégée.

Toutes les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques de la molécule de l'ACTH sont contenues par la séquence 1-24 alors que la chaîne 1-39 contient également la partie allergisante.

D'après Schuler (40) ce polypeptide synthétique exerce sur la cortico-surrénale une action comparable à celle de l'ACTH extraite d'hypophyses animales et a l'avantage d'être chimiquement pur.

Landon (27) constate que l'action du tetracosapeptide est comparable à celle de l'ACTH mais la courte durée de son action limite son usage.

Le synacthène-retard (S.R.) se présente sous la forme d'un complexe d'hydroxyde de zinc. Il s'agit d'une suspension basique et insoluble de sels de zinc sur lesquels a été précipité le tetracosapeptide dans la proportion de 1 mg pour 2,5 mgs de zinc (9).

L'action corticotrope du S.R. a été comparée à celle de l'ACTH extraite d'hypophyses animales. Ce sont les dosages des hydroxycorticostéroïdes plasmatiques, des métabolites stéroïdiens urinaires et le taux des éosinophiles qui ont servi de critère.

Besser (4) note que la version long-acting du tetracosactide a la même action que l'hormone corticotrope et maintient le taux des 11 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques pendant 24 heures.

D'après El Shaboury (13) l'action du S.R. est équivalente à celle de l'ACTH commerciale. L'injection d'une dose de 1 mg de tetracosactrine maintient le taux plasmatique des 17 OHCS pendant 30 heures.

Jenny, Mach et Muller (22) ont comparé l'action du S.R. et d'une ACTH commerciale sur les 17 OHCS plasmatiques, sur l'excrétion urinaire des 17-OH et 17-CS urinaires, sur l'élimination dans les urines du sodium et du potassium et sur le taux des éosinophiles. Son action ressemble à celle de l'ACTH.

D'après Nelson (36, 37) et Oertel (38) le S.R. est un stimulant de la cortico-surrénale. Avec une dose de 1 mg le niveau des 11 OHCS plasmatiques se maintient pendant 24 heures. Ce taux n'est pas augmenté lorsqu'on administre une dose de 2 mgrs.

Walser et Koller (48, 49) ont observé que l'élimination urinaire des 17 OHCS commence plus tôt avec le S.R. qu'avec l'ACTH naturel mais l'activité de l'ACTH naturel serait plus longue.

D'après ces auteurs l'action hormonale du S.R. est comparable à celle de l'ACTH naturelle. Ce produit chimique est-il démuné des propriétés allergisantes que provoquent les extraits de l'hormone corticotrope ?

L'allergie au S.R.

Le S.R. ne renferme pas de protéines parasites responsables de la plupart des accidents allergiques provoqués par l'ACTH extractive. D'autre part, répétons-le, la synthèse de la molécule d'ACTH a montré que les groupes immunologiquement actifs se trouvent dans la séquence terminale des acides aminés (25 - 39) p.6 dont le S.R. est dépourvu.

Maeder (32) et Imura (20) ont montré la présence d'anticorps par différents tests chez les malades traités par l'ACTH extractive. Ils ne les ont pas retrouvés chez les malades qui ont reçu le S.R.

D'après Charpin (6) et Murphy (35) on peut administrer le S.R. aux malades qui ont présenté des accidents allergiques à l'ACTH. Une allergie croisée n'aurait pas été constatée.

Le test cutané pratiqué chez le cobaye n'a permis de déceler aucune différence entre le synacthène et le synacthène-retard quant au pouvoir antigénique. La formule du produit retard avec adsorption sur un complexe de zinc pourrait déterminer une légère augmentation de son pouvoir allergique (9).

Des cas d'allergie dus au S.R. ont été publiés. Mais le risque de sensibilisation est faible (voir p.60).

Etude clinique

Depuis quelques années nous utilisons le S.R. dans certaines affections dermatologiques où la corticothérapie est en principe indiquée.

Nous les avons divisées en 2 groupes. Le premier groupe comprend des affections aiguës où une thérapeutique rapide et active s'impose : les toxidermies majeures et certaines formes d'urticaire géante aiguë, rebelles aux traitements habituels, à l'exception des chocs anaphylactiques où la thérapeutique d'urgence nécessite l'association d'adrénaline et de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse.

Le deuxième groupe comprend certaines dermatoses importantes d'allure subaiguë ou chronique dont la sévérité, le caractère rebelle aux thérapeutiques classiques justifient l'emploi, après un bilan général approfondi, de ce médicament majeur.

Nous ne l'avons donc pas utilisé de façon systématique dans les affections dont nous dressons ci-dessous la liste mais seulement après l'échec des thérapeutiques classiques ou en raison de la gravité évolutive de la maladie.

L'ACTH retard n'est pas, en effet, le médicament habituel de l'urticaire chronique ou de l'eczéma, constitutionnel ou non, et des divers prurits même rebelles. Par contre dans la lichenification nodulaire circonscrite chronique (prurigo nodulaire de Hyde) dans de rares cas de lichen plan rebelles et récidivants, il nous a paru nécessaire de l'utiliser. Il en est de même de la maladie de Duhring-Brocq, de la dermatite muco-synéchante et atrophiante, où il s'est avéré, pour nous, le médicament de choix.

Enfin, exceptionnellement nous avons été amenés à l'utiliser dans des affections plus banales telles que certains érythèmes nouveaux, des formes graves d'érythème polymorphe (ectodermose pluri-orificielle) de psoriasis érythrodermiques, de pustuloses amicrobiennes.

Nous dressons ci-dessous le tableau récapitulatif des cas où l'ACTH retard a été employée à la Clinique Dermatologique de Genève.

I. Affections dermatologiques aiguës

1. Toxidermies sévères
(y compris formes urticariennes).
2. Urticaires aiguës géantes, graves
(d'origine non médicamenteuse).

II. Affections dermatologiques chroniques

1. Urticaires chroniques rebelles
2. Eczéma constitutionnels et microbiens
3. Dermites de contact
4. Prurits (en particulier prurigo nodulaire de Hyde)
5. Lichen plan rebelles et lichen bulleux
6. Maladie de Duhring-Brocq
7. Dermatite muco-synéchante et atrophiante
8. Aphthoses récidivantes.

Pour ne pas alourdir notre exposé, nous groupons l'ensemble de nos cas dans des tableaux, mais pour chaque chapitre, nous rapporterons de façon détaillée une ou deux observations qui nous paraissent les plus caractéristiques.

I. Affections dermatologiques aiguës

1. Toxidermies :

Nous avons traité 90 malades atteints de toxidermie grave avec le S.R. Ils présentent des lésions ortiées ou simplement érythémateuses, le plus souvent généralisées, accompagnées parfois d'un oedème de Quincke.

Nous avons retrouvé à l'origine de ces toxidermies les médicaments suivants :

- a) pénicilline et ses dérivés,
- b) anti-inflammatoires, analgésiques ou tranquillisants (pyrazolone, salicylés, butazolidine, dérivés de la benzodiazépine),
- c) sulfamidés (urogantanol, madribon, bactrim),
- d) antihistaminiques (avil, dramamine, calcium-sandosthène, phenergan, benadryl),
- e) autres médicaments (natulan, glyvénol, mac-mirror, recaps-dépôt etc. voir p. 26),
- f) médicaments associés (aspirine-mac-mirror, pénicilline-madribon, madribon-cibalgine, etc. voir p. 30).

a) 17 Toxidermies graves dues à la PENICILLINE et ses dérivés

T A B L E A U 3

nom	date de naissance	date d'apparition des troubles	traitements antérieurs ou associés	tests in vitro	nombre d'injections	incidents	délai de guérison
B. Simone	15.09.08	07.11.72	Calcibronat Epanal	pas faits	2	0	4 jours
B. René	02.12.28	04.05.70	Calcibronat	+	4	0	10 jours
B. Antonio	14.12.28	31.12.70	Soluortef	+	1	0	3 jours
D. Luigi	20.01.44	06.01.71	Calcibronat i.v. Polaramine	+	1	0	3 jours
D. Jean	23.04.38	13.05.71	O	pas faits	2	0	4 jours
H. Mathilde	27.11.20	13.06.70	Calcibronat i.v.	+	2	0	5 jours
J. Manuela	15.12.33	03.04.72	O	pas faits	1	0	2 jours
N. Raymond	07.03.32	12.04.70	Calcibronat i.v. Polaramine	pas faits	1	0	3 jours
U. Elefteria	1938	29.06.72	Calcibronat i.v.	+	2	0	10 jours
N. Aimé	07.05.34	21.03.70	Calcibronat i.v.	+	2	0	3 jours
P. Anna	26.11.50	20.01.72	Calcibronat i.v.	+	1	0	5 jours
S. Angelina	05.12.43	09.09.72	Soluortef i.v. Adrénaline	+	2	0	
S. Nady	12.08.41	08.01.71	O	+	3	0	5 jours
S. Diego	21.07.41	27.03.71	Calcibronat i.v.	+	2	0	
U. Jan	01.03.15	07.09.70	O	pas faits	1	0	4 jours
V. Albino	15.04.23	27.01.70	Calcibronat i.v.	+	3	0	7 jours
Z. Gérald	09.07.53	06.11.71	Calcibronat i.v.	+	2	0	5 jours

Observations détaillées :

- 1) S. Angeline, née le 05.12.1943, a été traitée à plusieurs reprises par la pénicilline pour des angines. Le 9.9.1972 elle prend pour des maux de gorge un comprimé d'ampicilline (pénicilline semi-synthétique). Immédiatement après la prise du médicament apparaissent un érythème généralisé, un oedème des paupières et des lèvres et de la dyspnée. On administre alors dans une permanence médicale une injection de solucortef et du calcium sandosthène i.v. Son état ne s'améliorant pas, elle est hospitalisée le jour même. A l'admission dans le service elle présente des placards érythémateux, ortiés, généralisés, prurigineux, un oedème de la face et une dyspnée importante. La tension artérielle est de 11/7. Elle est apyrétique. Vu la gravité de son état et la résistance au solucortef, elle reçoit immédiatement une injection de S.R. En quelques heures l'oedème du visage et la dyspnée disparaissent et l'exanthème est atténué. Il persiste des placards érythémateux ortiés et on fait une 2ème injection de S.R. 48 heures plus tard, ce qui amène rapidement leur disparition. Deux jours après elle quitte le service, guérie. Les tests in vitro n'ont pas pu être pratiqués, la malade n'étant pas revenue.
- 2) Z. Gerald, né le 9.7.1953. Dix jours avant l'apparition des symptômes pour lesquels il est hospitalisé, il est traité pour une otite par de la penbritine, de la spasmo-cibalgine et du vibrocyl. A l'entrée dans le service le 6.11.71, on constate des lésions érythémato-papuleuses, prurigineuses, généralisées, confluentes par endroits, ainsi qu'un oedème palpébral important. La tension artérielle est de 12/8 et la température de 37°8. En raison de l'intensité des lésions lors de l'admission, il reçoit une injection de S.R. Très rapidement son état s'améliore et il n'apparaît plus nécessaire de poursuivre encore le traitement par ce médicament. Les jours suivants on fait une injection i.v. de calcibronat et il reçoit 3 fois 2 comprimés de polaramine par jour. Les lésions régressent encore et le 9.11.71 elles ont disparu. Des tests in vitro pratiqués le 19.11.71 donnent les résultats suivants : les tests d'hémagglutination sont positifs à la dilution de 1 : 32 pour la pénicilline. Les tests des rosettes (immuno-cyto-adhérence) sont positifs pour la penbritine à 0,5% et pour la spasmo-cibalgine à 0,3%.

Nous constatons que les malades ayant présenté une toxidermie grave due à la pénicilline et à ses dérivés ont en général bien répondu au traitement par le S.R. Dans un seul cas nous avons dû faire 4 injections. Il s'agissait d'un malade présentant des placards purpuriques sur le tronc. Il a été guéri dans un délai de 12 jours. Les autres malades ont

été rapidement guéris après 1, 2 ou 3 injections de S.R.
dans un délai variant de 2 à 10 jours.

Nous avons le plus souvent administré également le
calcibronat i.v. et la polaramine retard per os. Nous
n'avons pas observé d'accident dans ces traitements courts.

b) 24 Toxidermies graves dues aux anti-inflammatoires, analgésiques ou tranquillisants

(pyrazolones, salicylés, butazolidine ou dérivés de la benzodiazépine)

T A B L E A U 4

Nom	date de naissance	date d'apparition des troubles	traitements antérieurs ou associés	tests in vitro	nombre d' injections	inci-dents	délai de guérison
A. Jacques	07.02.43	30.10.70	Calcibronat i.v.	+	3	0	6 jours
B. Anne	04.10.42	23.11.72	Calcibronat i.v. Polaramine	+	1	0	3 jours
B. Werner	10.07.43	19.06.71	0	pas faits			
C. Maria	22.02.41	17.01.71	Calcium-Sandos- thène, Solucortef Calcibronat i.v.	nég.	2	0	4 jours
D. France	03.02.26	05.10.70	Epanal	pas faits	4	0	10 jours
D. Amédée	16.06.24	11.04.71	0	pas faits	2	0	3 jours
E. Danielle	05.05.44	12.03.71	Calcibronat i.v.	+	2	0	4 jours
F. Christian	22.11.32	26.01.73	Calcibronat i.v. Polaramine	pas faits	1	0	3 jours

I. Carl	20.05.27	05.12.70	Calcibronat i.v. Vifor 105 Polaramine	+	3	0	6 jours
K. Marie	13.07.33	12.02.73	0	+	1	0	3 jours
L. Catherine	15.07.45	02.12.71	Calcibronat i.v.	pas faits	1	0	2 jours
P. Consuelo	19.01.22	15.05.70	Calcibronat i.v. Polaramine	pas faits	3	0	5 jours
P. Roberto	10.09.24	23.03.71	Polaramine	+	1	0	3 jours
P. Joseph	10.12.19	27.07.72	Hypostamine	+	2	0	9 jours
R. Fernanda	06.07.34	07.03.72		+	3	0	10 jours
R. François	21.01.53	30.12.70	Calcibronat i.v. Polaramine	pas faits	2	0	5 jours
R. Conception	16.09.19	09.04.73	Calcibronat i.v.	pas faits	2	0	4 jours
R. Consuelo	08.04.47	10.05.71	Calcibronat i.v.	pas faits	1	0	4 jours
R. Marcelle	16.11.47	20.07.70	Calcibronat i.v. Polaramine	+	2	0	4 jours
R. Marguerite	04.03.13	14.02.70	Calcibronat i.v.	+	1	0	3 jours
S. Giorgio	02.09.38	13.05.71	0	pas faits	2	0	4 jours
W. Victoria	16.01.08	17.01.70	Calcium i.v.	+	1	0	3 jours

Observations détaillées :

- 1) P. Roberto, né le 10.09.1924, est en bonne santé habituelle. Le 22.03.1971 il prend 2 comprimés d'aspirine pour un rhume. Le lendemain il ressent un prurit intense sur les bras puis sur tout le corps accompagné de lésions érythémateuses et suivi immédiatement d'une perte de connaissance de quelques minutes. Il est transféré à l'hôpital. A l'entrée, le 23.3.1971, on constate des plaques érythémateuses en partie ortiées, confluentes à certains endroits, généralisées et très prurigineuses. La pression artérielle est de 10/7 et la température de 37°1. Vu l'intensité des lésions, il reçoit une injection de S.R. lors de l'admission. Son état s'améliore et les lésions régressent rapidement. Les jours suivants, le traitement est poursuivi avec une injection i.v. de calcibronat et 2 fois 1 comprimé de Polaramine retard par jour. Le 3ème jour de l'hospitalisation, le malade ne présente plus de lésions.
Des tests in vitro pratiqués le 7.4.1971 montrent les résultats suivants : le test des rosettes (immuno-cyto-adhérence) est positif pour l'aspirine à 0,6 %.

- 2) R. Marcelle née le 16.1.1947, est en bonne santé habituelle. Le 13.7.1970 présentant un état fébrile provoqué par une mastite, elle est traitée par la ledermycine et l'aspirine. La veille de son admission dans le service elle constate un oedème palpébral bilatéral et des plaques érythémateuses très prurigineuses sur tout le corps. Malgré un traitement par le calcium-sandosthène et le vifor 105, son état ne s'améliore pas et elle est hospitalisée le 20.7.70. A l'entrée on constate un oedème palpébral bilatéral et des placards érythémateux, ortiés, généralisés, très prurigineux et quelques plaques purpuriques sur l'abdomen. La pression artérielle est de 11/8 et la température de 36°5. Vu la généralisation des lésions elle reçoit, lors de l'admission, une injection de S.R. puis du calcibronat i.v., polaramine R., vifor 105 avec diète hydrique. Le lendemain les lésions sont moins congestives et l'oedème est en voie de disparition. Le surlendemain son état est très amélioré et seul le calcibronat et l'antihistaminique sont encore administrés. Le 25.7.1970 elle quitte le service guérie. Des tests in vitro pratiqués le 24.07.1970 donnent les résultats suivants : le test des rosettes (immuno-cyto-adhérence) est positif pour l'aspirine à 0,6 %.

Les malades ayant présenté une toxidermie grave aux anti-inflammatoires, analgésiques ou tranquillisants ont en général rapidement répondu au traitement par le S.R. Un seul a reçu 4 injections et le délai de la guérison a été de 16 jours. La guérison des autres malades est obtenue après une, deux ou trois injections de S.R. et dans un délai variant entre 2 et 10 jours.

Nous n'avons pas observé d'accidents allergiques.

c) 8 Toxidermies graves dues aux sulfamidés

(urogantanol, madribon, bactrim)

Nous avons traité avec le S.R. 8 malades présentant une toxidermie grave après prise de sulfamidés.

T A B L E A U 5

nom	date de naissance	date d'apparition des troubles	traitements antérieurs ou associés	tests in vitro	nombre d'injections	incidents	délai de guérison
A. Joaquim	23.04.1918	05.04.1971	Calcibronat i.v.	+	3	0	5 jours
B. Alice	06.10.1895	24.09.1970	Polaramine	+	1	0	4 jours
C. Romano	30.10.1898	30.12.1969	Vifor 105	+	2	0	4 jours
G. Emilio	16.03.1918	21.11.1972	0	-	3	0	6 jours
M. Monique	03.04.1949	15.08.1971	0	+	1	0	9 jours
P. Gertrude	14.07.1947	22.02.1973	Calcibronat i.v.	-	1	0	3 jours
S. Gisèle	15.04.1929	24.06.1970	Hyposulfate de Na	-	1	0	4 jours
S. Charles	18.03.1933	14.05.1971	Calcibronat i.v.	-	1	0	2 jours

A. Joaquim né le 18.4.1923, aurait présenté une intolérance aux sulfamidés il y a 25 ans. Depuis le 23.5.1971 il est traité pour une infection urinaire avec l'uro-gantanol. Le 4.4.1971 apparaissent un important oedème du visage et des paupières et des lésions érythémateuses sur le dos des mains et aux avant-bras. Il est transféré à l'hôpital. A l'admission on constate un oedème important des lèvres et des paupières et des placards érythémateux prédominants aux régions cutanées découvertes. La pression artérielle est de 13/8. Il est apyrétique. Vu l'importance des lésions, le malade reçoit une injection de S.R. lors de son admission. Rapidement l'état cutané s'améliore, mais en raison de la persistance des lésions des parties découvertes (photosensibilisation), on administre une injection de S.R. 2 jours plus tard, les lésions regressent encore et après une 3ème injection de S.R. 2 jours plus tard la guérison est obtenue. Le malade a reçu également une ampoule de calcibronat i.v. par jour. Des tests in vitro pratiqués le 24.4.1971 donnent les résultats suivants : les tests des rosettes (immuno-cyto-adhérence) sont positifs pour l'urogantanol à 0,5 %.

Les malades traités par le S.R. pour des toxidermies graves dues aux sulfamidés ont rapidement répondu à ce traitement. Aucune intolérance au médicament n'a été observé.

d) Toxidermies graves dues aux antihistaminiques

(Calcium-sandosthène, dramamine, avil, phénergan, benadryl)

Nous avons traité 7 toxidermies par antihistaminiques avec le S.R.

T A B L E A U 6

Nom	date de naissance	date d'apparition des troubles	traitements antérieurs ou associés	tests in vitro	nombre d'injections	incidents	délai de guérison
B. Christel	13.10.35	14.05.72	Calcibronat i.v.	à la limite	3	0	6 jours
C. Jean	05.05.54	03.11.68	Calcium i.v. Polaramine	pas faits	1	0	3 jours
C. Jean	1927	13.04.71	0	pas faits	1	0	3 jours
K. Jane	28.07.16	25.08.70	Calcibronat i.v.	+	2	0	4 jours
R. José	07.02.36	03.01.72	Calcibronat i.v. Polaramine	+	2	0	7 jours
S. Tony	27.05.56	13.04.71	Calcibronat i.v.	+	2	0	5 jours
A. Margrit	02.04.22	12.09.72	0	pas faits	1	0	2 jours

Observations détaillées :

- 1) B. Christel, née le 13.10.1935, est soignée depuis un an pour un eczéma des mains et présente des tests épicutanés positifs pour le caoutchouc, le bichromate et la para-phénylène-diamine. Elle prend régulièrement un antihistaminique "avil" (phéniramine-p-aminosalicylate). Le 13 mai 1972 apparaissent des lésions érythémateuses généralisées et prurigineuses. Elle est admise dans le service et on constate des placards érythémateux, confluent par endroits, diffusément répartis sur tout le corps et très prurigineux. La tension artérielle est de 11/7. Elle est afebrile. Vu la généralisation des lésions, elle reçoit une injection de S.R. dès son entrée. Rapidement les lésions s'atténuent. Elle reçoit une 2ème injection de S.R. 48 heures plus tard et son état est encore amélioré. Après une 3ème injection de S.R. elle quitte le service le 20.5.1972. Il persiste encore quelques placards érythémateux. Des tests in vitro pratiqués le 25.5.1972 donnent les résultats suivants : les tests des rosettes (immuno-cyto-adhérence) sont positifs à la limite pour "avil" (0,4 %).
- 2) K. Jane, née le 28.07.1916, est en bonne santé habituelle. Le 18.08.1970 elle prend 2 comprimés de dramamine (diméthylhydrat) et un 3ème le 23.08.1970. Le lendemain de cette prise apparaissent des placards urticariens sur les cuisses et le surlendemain les lésions se généralisent. Elle est admise dans le service le 25.08.1970. A l'entrée on constate un oedème important des lèvres et des paupières et des nappes érythémateuses à contours géographiques formées par la confluence de petits placards. Le prurit est intense. La pression artérielle est de 12/8. Elle est apyrétique. Vu l'importance des lésions, elle reçoit une injection de S.R. qui amène rapidement une sédation des symptômes. Elle quitte le service le 29.08.1970, guérie. Des tests in vitro pratiqués le 31.08.1970 montrent les résultats suivants : les tests des rosettes (immuno-cyto-adhérence) sont positifs pour la dramamine à 0,4 %.

Nous constatons que les 7 malades avec toxidermie grave par antihistaminiques ont répondu rapidement au traitement par le S.R. Dans un seul cas nous avons dû faire 3 injections. Le délai de guérison a été en général court et n'a pas dépassé 7 jours. Un traitement par calcibronat i.v. et de polaramine per os a été associé chez plusieurs malades. Nous n'avons pas observé d'incident.

(natulan, glyvénol, locabiotol, mac-mirror, recaps-dépôt, thyrothricine, blastoïdine, novobédouze, inclin, phénolphtaléine, sédulon, nivaquine, merfen, néogynon, no-flu, quinine, néo-mercazol, tisane l3, camphopneumine, ultralan).

T A B L E A U 7

nom	date de naissance	médicaments en cause	date d'apparition des troubles	Traitements antérieurs ou associés	test in vitro	nombre d'injections	incidents	délai de guérison
A. Carmen	25.05.28	Phenolph-taléine	10.10.72	Calcibronat i.v.	+	1	0	4 jours
A. Jean	21.11.40	Natulan	03.07.69	Calcibronat i.v.	pas faits	1	0	2 jours
B. Ida	21.11.1898	Glyvénol	30.09.69	Polaramine	+	1	0	4 jours
B. Cécilia	11.02.37	Locabiotol	30.06.71	0	pas faits	1	0	3 jours
B. Thérèse	20.01.51	Mac-Mirror	04.08.72	Polaramine	pas faits	2	0	4 jours
B. Armand	13.12.1892	Recaps-dépôt	23.07.71	Polaramine	pas faits	1	0	4 jours
B. Michèle	08.05.46	Thyrothricine	14.12.71	0	pas faits	2	0	4 jours
C. France	14.07.28	Mac-Mirror	03.01.71	Calcibronat	pas faits	2	0	5 jours
D. Alice	08.06.1894	Blastoïdine	09.06.70	Calcibronat	pas faits	1	0	5 jours

G. Josepha	17.05.40	Inolin	04.01.72	Calcibronat i.v.	pas faits	1	0	5 jours
G. Gaspard	28.12.27	Phénolph- taléine	02.07.71	0	+	2	0	4 jours
H. Raymond	18.02.32	Sédulon	12.04.71	Calcibronat i.v.	à la limite	2	0	6 jours
J. Gérard	10.11.32	Nivaquine	18.04.72	Calcibronat i.v.	neg.	5	0	14 jours
J. Helena	20.07.35	Merfen	05.05.71	Calcibronat i.v.	+	1	0	3 jours
M. Christiane	21.09.49	Néogynon	10.10.72	Calcibronat i.v.	pas faits	1	0	3 jours
M. Colette	01.06.26	No-Flu	18.12.72	Calcibronat i.v.	nég.	2	0	8 jours
P. Arthur	23.11.23	Quinine	12.07.70	0	pas faits	2	0	5 jours
P. Rosalia	21.09.45	Phenolph- taléine	27.04.70	0	pas faits	3	0	6 jours
P. Maria	30.03.11	Néo-Mercazole	14.03.71	Calcibronat i.v. Polaramine	nég.	3	0	6 jours
S. Irma	16.04.19	Tisane 13 à base de séné	14.03.73	Calcibronat i.v.	nég.	1	0	3 jours
T. Maria	06.05.27	Campho- pneumine	09.03.73	Polaramine	pas faits	1	0	2 jours
T. Juanita	14.03.40	Ultralan	19.03.73	0	pas faits	2	0	4 jours

Observations détaillées :

- 1) C. France, née le 14.07.1928, a été soignée en 1969 pour une urticaire aiguë dont on ignore l'origine. En décembre 1970 elle est traitée par mac-miror pour une vaginite. Il ne paraît pas y avoir de prise d'autres médicaments. Le 04.01.1971 apparaissent des éléments érythémateux, d'abord sur l'abdomen puis sur l'ensemble des téguments. Elle éprouve une constriction épigastrique suivie d'une courte syncope. Elle est admise dans le service le 05.01.1971. A l'entrée elle présente des lésions érythémateuses, papuleuses, ortiées, généralisées et très prurigineuses. La tension est de 12/8. Elle est apyrétique. Vu la généralisation des lésions, elle reçoit une injection de S.R. suivie d'un calcibronat i.v. Très rapidement les lésions régressent. Le lendemain on fait un 2ème S.R. Le traitement est poursuivi avec la polaramine R. à raison de 2 comprimés par jour. Le 10.1.1971 les lésions ont disparu. Les examens cliniques et paracliniques n'ont montré aucune particularité. Les tests in vitro n'ont pas pu être pratiqués, la malade n'étant pas revenue.

- 2) S. Irma, née le 16.04.1919, a déjà séjourné dans notre service en 1963 pour une toxidermie à la ledermycine avec photosensibilisation. Elle prend régulièrement la "tisane 13" pour une constipation chronique et souvent du "treupel" (phénacétine, acétyl salicylique, codéine phosphorique) pour des maux de tête. Le 13.03.1972 apparaissent de façon soudaine des lésions érythémateuses, prurigineuses sur les parties découvertes. Peu après s'installe un oedème des paupières, des mains et des pieds. On ne retrouve pas de notion d'exposition au soleil. Elle est admise dans le service le 14.03.73. A l'entrée on constate des lésions érythémateuses papuleuses, quelques-unes ortiées, quelques-unes bulleuses aux mains et aux pieds. Le prurit est intense. Les paupières, les lèvres, les mains et les pieds sont le siège d'un oedème important. Elle est apyrétique. La tension artérielle est de 13,5/8,5. Vu la gravité des symptômes, elle reçoit une injection de S.R. et une ampoule de calcibronat i.v. Le lendemain l'oedème a disparu, les lésions régressent et le prurit diminue. Trois jours plus tard elle est guérie. La recherche des coproporphyrines, des uroporphyrines et du porphobilinogène est négative. Le test de transformation lymphoblastique du 17.04.1972 est négatif pour le treupel.

Les 23 malades avec toxidermie grave due à des médicaments divers qui ont reçu du S.R. ont rapidement répondu au traitement. Ils ont nécessité 1, 2 ou 3 injections au maximum et le délai de guérison a varié entre 2 et 8 jours. Nous avons cependant dû administrer 5 injections de S.R. à un malade ayant une toxidermie à forme érythrodermique provoquée probablement par la nivaquine. La guérison est obtenue après 14 jours. La plupart des malades ont reçu un traitement adjuvant de calcibronat et d'un antihistaminique.

Nous n'avons pas observé d'incident.

f) 10 Toxidermies graves apparues après prise de plusieurs médicaments

Nous n'avons pas pu préciser lequel des médicaments était à l'origine de la toxidermie. Les tests in vitro n'ont pas pu être pratiqués, les malades n'étant pas revenus. Cependant chez un malade nous avons pu les faire et ils se sont révélés positifs pour la pénicilline et le madribon.

T A B L E A U 8

nom	date de naissance	médicaments en cause	date d'apparition des troubles	traitements antérieurs ou associés	nombre d'injections	incidents	délai de guérison
G. Karin	26.11.33	Aspirine Mac-Miror	11.05.72	0	1	0	2 jours
L. Cécile	01.07.00	Pénicilline Madribon	31.03.71	Calcibronat i.v.	2	0	4 jours
L. Adélhaïde	11.01.38	Madribon Cibalgine Aspirine	09.02.73	Calcibronat i.v.	2	0	2 jours
L. Leonella	08.09.22	Mac-Miror Kaviase	12.05.70	calcibronat i.v.	2	0	6 jours
U. Luisa	25.09.51	Phenolph- thaléine Sedormid	13.11.71	Calcibronat i.v.	1	0	2 jours
U. Anne	15.05.1897	Phenolph- thaléine Aspirine	17.07.70	Calcibronat i.v.	1	0	2 jours
R. Béline	16.11.16	Lasix Zyloric	30.04.72	Calcibronat i.v. Polaramine	1	0	2 jours
T. Michel	12.09.31	Sedulon Protovit Irgapyrine	29.10.70	Calcibronat i.v.	1	0	2 jours
U. Anne	19.08.43	Calc.-Sand. Amidopyrine	11.02.73	Calcibronat i.v. Polaramine	1	0	3 jours
U. Rose-Marie	24.12.42	Protovit Methergine	24.11.71	Calcibronat i.v.	1	0	4 jours

Observation détaillée :

L. Adelaide, née le 11.01.1938, est en bonne santé habituelle. Plusieurs jours avant l'apparition des troubles, elle est traitée par le madribon et prend de la cibalgine et de l'aspirine pour une sinusite. Le 08.02.1973 apparaissent des lésions érythémateuses, rapidement généralisées et un oedème du visage, des troubles de la déglutition et de la dyspnée. Elle est admise dans le service. A l'entrée on constate un oedème très important du visage et des placards ortiés sur tout le corps, prédominants aux membres. La malade est dyspnéique. La pression artérielle est de 11/7, la température de 37°7. Il n'y a pas de signes en faveur d'une sinusite. Vu l'importance des symptômes que présente la malade, elle reçoit immédiatement une injection de S.R. Le lendemain l'oedème du visage et les lésions urticariennes ont régressé. La dyspnée a disparu. Le traitement est poursuivi avec 1 calcibronat i.v. quotidien, 2 cpr. de polaramine R. et une diète sévère. Elle quitte le service le 12.02.1973, guérie. Nous n'avons pas pu faire les tests in vitro, la malade ayant quitté Genève.

Les malades atteints de toxidermie grave apparue après prise de plusieurs médicaments ont tous bien répondu au traitement par le S.R. La guérison est obtenue après 1 ou 2 injections dans un délai variant entre 2 et 6 jours. Nous avons le plus souvent associé le calcibronat i.v. et la polaramine.

Aucun incident n'a été observé.

Nos malades atteints de toxidermie grave, souvent accompagnée d'œdème de Quincke avec dyspnée, ont bien répondu au traitement par le S.R. Ce n'est qu'exceptionnellement que nous avons dû faire plus de 3 injections (voir tableau No. 9). Le délai de guérison est en général court. les lésions cutanées disparaissent et le prurit cède rapidement. Dans les cas avec œdème de Quincke et dyspnée, la disparition de ces symptômes a été également rapide. En général le traitement par S.R. a été précédé par des injections i.v. de calcibronat et par la prise d'antihistaminiques per os avec diète sévère. Lorsque ces thérapeutiques simples n'ame-
naient aucune sédation des symptômes, nous avons eu recours au S.R.

Nous n'avons pas observé d'incident lors de ces traitements courts.

E T I O L O G I E	Nombre de cas guéris après				
	1 inj.	2 inj.	3 inj.	4 inj.	5 inj.
Pénicilline et ses dérivés	6	8	2	1	
Anti-inflammatoires Analgésiques et Tranquillisants	10	8	5	1	
Sulfamidés	5	1	2		
Antihistaminiques	3	3	1		
Médicaments divers	11	9	3		1
Médicaments associés	7	3			
Total	42	32	13	2	1 90

Nous avons traité avec le S.R. 23 malades atteints d'urticaire généralisés sévère. Bien entendu, nous ne revenons pas ici sur les urticaires d'origine médicamenteuse.

Dans 16 cas, ni l'interrogatoire, ni l'examen clinique et de laboratoire n'ont permis de préciser la cause de l'urticaire. On sait qu'un pourcentage important d'urticaire n'ont pas d'étiologie décelable.

Chez 4 malades l'urticaire paraissait provoquée par un foyer infectieux, dont la suppression ne pouvait être instaurée.

Chez 2 malades l'origine de l'urticaire paraissait alimentaire. Enfin chez un malade des facteurs psychiques très importants existaient.

T A B L E A U 10

nom	date de naissance	date d'apparition des lésions	étiologie	traitements antérieurs ou associés	nombre d'injections	incidents	délai de guérison
A. Carmen	25.05.36	10.10.72	psychogène probable	Calcibronat i.v.	1	0	4 jours
A. Mustafa	25.01.38	21.05.71	inconnue	Calcibronat i.v.	1	0	6 jours
A. Rachel	04.01.48	25.12.72	foyer inf. probable	0	2	0	5 jours
B. Françoise	12.07.50	28.10.71	inconnue	Calcibronat i.v. Polaramine	1	0	5 jours
C. Giovanni	13.03.40	24.10.72	foyer inf. probable	Calcibronat i.v. Polaramine	1	0	8 jours
D. Linda	31.08.54	14.03.73	inconnue	0	2	0	3 jours
F. Emilio	25.12.27	28.07.70	inconnue	Calcibronat Polaramine	1	0	3 jours

K. Janine	24.02.46	07.06.71	inconnue	Calcibronat i.v.	1	0	3 jours
U. Valentin	26.01.31	25.08.72	inconnue	Calcibronat i.v.	1	0	5 jours
U. Janine	15.05.41	10.05.72	inconnue	Calcibronat i.v.	2	0	3 jours
N. Willy	04.06.50	23.08.70	inconnue	Calcibronat i.v.	1	0	3 jours
S. Heinz	28.10.06	10.06.71	inconnue	Calcibronat i.v.	1	0	2 jours
P. Yvette	12.05.49	21.04.71	alimentaire probable	Calcibronat i.v.	3	0	8 jours
P. Linda	25.10.42	19.12.72	inconnue	Calcibronat i.v.	1	0	3 jours
R. Philippe	07.10.24	07.12.72	inconnue	Calcibronat i.v. Polaramine	2	0	6 jours
R. Jean	13.12.44	01.09.71	inconnue	Polaramine	1	0	3 jours
R. Pauline	22.09.20	16.09.71	inconnue	Calcibronat Polaramine	1	0	3 jours
S. Nadia	29.10.28	01.03.70	alimentaire probable	Polaramine	1	0	4 jours
S. Heidi	10.07.42	01.03.73	inconnue	Calcibronat i.v. Polaramine	3	0	18 jours
S. Battista	25.03.12	08.08.70	inconnue	Calcibronat i.v.	2	0	7 jours
S. Jacqueline	21.11.21	05.06.72	inconnue	0	1	0	4 jours

Observations détaillées :

- 1) C. Giovanni, né le 13.3.1940, est en bonne santé habituelle. Au début d'octobre 1972 apparaissent quelques lésions érythémateuses, ortiées, prurigineuses. Elles se généralisent et sont accompagnées d'un oedème des paupières. Il est hospitalisé le 20.10.1972. A l'entrée dans le service on constate des placards érythémateux, ortiés, très prurigineux et un oedème des paupières. Le malade est afébrile et la pression artérielle est de 13,5/8. A l'interrogatoire on ne décèle la prise d'aucun médicament. On instaure le traitement habituel par le calcibronat i.v. et la polaramine R. Les lésions persistent généralisées et très prurigineuses et après 4 jours d'hospitalisation on se décide à faire une injection de S.R. Rapidement l'état s'améliore. Les examens cliniques et paracliniques sont normaux à l'exception de l'examen oto-rhino-laryngologique qui révèle une otite chronique gauche avec grosse perforation du quadrant antérieur du tympan. L'examen radiologique dentaire montre des images multiples de foyers infectés. Les tests microbiens sont positifs pour le strepto B hémolytique. Un traitement des foyers infectieux est aussitôt entrepris. Le malade quitte le service guéri.
- 2) R. Pauline, née le 22.09.1920, est en bonne santé habituelle. Le 16.09.1971 elle ressent un violent prurit des mains et des pieds, accompagné d'érythème et d'oedème. Il apparaît peu après un érythème de la face et elle est hospitalisée. A l'entrée on note un oedème du visage, de nombreux placards érythémateux ortiés prédominant sur les membres et très prurigineux. A noter un dermographisme important. Vu l'importance et l'étendue des lésions, elle reçoit une injection de S.R. dès son admission. On constate une rapide sédation du prurit et après 24 heures l'oedème et les placards ortiés ont disparu totalement. Les examens cliniques et biologiques sont normaux. La recherche des parasites est négative. On ne trouve pas de foyers infectieux. L'anamnèse ne mentionne pas de médicaments. Elle quitte le service, guérie, le 23.09.71.

Ce n'est qu'en raison de la sévérité des symptômes que nous avons eu recours au S.R. dans les urticaires aiguës. L'évolution a été favorable. L'oedème de Quincke, les lésions cutanées et le prurit ont cédé le plus souvent après 1 ou 2 injections. Dans un seul cas nous avons dû faire 3 injections. Nous avons, bien entendu, cherché l'étiologie de l'urticaire aiguë non

médicamenteuse et dans les rares cas où elle a été trouvée, nous avons instauré un traitement approprié. Nous n'avons pas constaté d'incident.

II. Affections dermatologiques chroniques

1. Urticaire chronique :

Nous avons traité 6 malades avec une urticaire chronique, soit au moment d'une poussée aiguë avec symptômes sévères, soit après l'échec des médications habituelles.

T A B L E A U 11

Nom	Date de naissance	Date d'apparition des troubles	Etiologie	Traitements antérieurs	Nombre d'injections	Durée du traitement	Incidents	Résultats
B. Claude	07.06.1948	1963	inconnue	Antihistaminiques Sympathicolytiques	7	2 mois	0	guérison
J. Josiane	16.11.1933	1966	inconnue	Antihistaminiques Sympathicolytiques	12	3 mois	0	amélioration
S. Nicole	13.07.1917	1949	inconnue	Antihistaminiques Sympathicolytiques	6	6 sem.	0	amélioration
S. Tayeb	10.06.1904	1960	inconnue	Antihistaminiques Sympathicolytiques	3	2 sem.	0	amélioration
T. Carmen	03.03.1915	1962	inconnue	Antihistaminiques Sympathicolytiques	15	3 mois	0	amélioration
V. Geneviève	25.04.1912	1969	inconnue	Antihistaminiques Sympathicolytiques	18	5 mois	0	amélioration

Observation détaillée :

V. Geneviève, née le 25.04.1912 fait depuis 1969 des poussées urticariennes. Elle est hospitalisée en mai 1971 pour essayer d'en trouver la cause. A l'entrée dans le service elle présente des placards érythémateux ortiés prurigineux sur le tronc et aux bras. Son état général est bon. Elle prend régulièrement l'effortil pour une hypotension. Elle est apyrétique et sa pression est à 13/7. Les examens biologiques du sang sont normaux. La répartition des globules blancs montre une éosinophilie à 6,5 %. La recherche des parasites dans les selles est négative et un tubage duodénal est normal. La recherche d'un foyer infectieux O.R.L. et gynécologique est également négative. Le test des rosettes pour l'effortil, médicament qu'elle prenait avant d'être hospitalisée, est négatif. D'ailleurs les crises urticariennes persistent malgré sa suppression. L'examen psychiatrique conclut à une décompensation dépressive avec tendance à la somatisation. En raison de l'échec de tous les traitements effectués, nous pensons être autorisés à recourir au S.R. Après 5 injections pratiquées avec un intervalle de 3 jours l'état cutané est amélioré et le prurit diminué. Le traitement est alors suspendu et poursuivi avec calcibronat i.v.

L'utilisation du S.R. dans l'urticaire chronique nous paraît réservée à certains cas où toutes les autres médications ont échoué et, bien entendu, s'il n'y a aucune contre-indication. Il peut être également indiqué lors d'une poussée aiguë, avec symptômes graves. Comme il fallait s'y attendre dans les cas d'urticaire chronique, nous avons noté seulement une amélioration transitoire : les poussées urticariennes s'espacent et le prurit diminue. Dans un seul cas l'urticaire a complètement disparu. Nous n'avons pas observé d'effets secondaires.

2. Eczémas constitutionnels, microbiens ou de cause indéterminé :

Nous avons traité avec le S.R. 13 malades avec eczéma constitutionnel, microbien ou de cause indéterminé. Le traitement est entrepris après l'échec de la médication classique et en raison de la sévérité des symptômes. Les dermites de cause externe seront discutées plus loin (voir p.).

T A B L E A U 1 2

nom	date de naissance	date d'apparition des lésions	forme de l'eczéma	traitements antérieurs	début du traitement	nombre d'injections	durée du traitement	incidents	résultat
B. Elie	03.06.04	1965	atopique	topiques Cortico-stéroïde per os	12.1970	6	25 jours	0	amélioration
B. Joséphine	09.08.1897	1970	micro-bienne	topiques Cortico-stéroïde per os	05.05.72	3	10 jours	0	amélioration
J. Marcelle	01.03.72	1971	micro-bienne	topiques désensibilisants	03.08.72	2	6 jours	0	amélioration
L. Sonia	29.08.06	1906	atopique	topiques Cortico-stéroïde per os	09.06.72	20	10 mois	0	amélioration

P. Germaine	02.02. 09	1970	micro- bienne	topiques anti- histaminiques	16.03.73	2	5 jours	0	amélio- ration
S. Françoise	24.08.50	1950	atopique	topiques désensibili- sants	30.03.73	2	15 jours	0	amélio- ration
S. Jeanne	12.07.1897	1971	micro- bienne	topiques désensibili- sants	21.05.71	2	5 jours	0	amélio- ration
S. Louise	12.09.20	1971	micro- bienne	topiques désensibili- sants	05.02.72	4	20 jours	0	amélio- ration
S. Henri	27.11.11	1970	micro- bienne	topiques désensibili- sants	24.09.71	7	30 jours	0	amélio- ration
T. Christiane	11.03.49	1951	atopique	topiques désensibili- sants	24.03.72	4	15 jours	0	amélio- ration
V. Clément	08.12.20		micro- bienne	topiques désensibili- sants	01.11.72	2	5 jours	0	amélio- ration

Observation détaillée :

J. Marcelle, née le 01.03.08 est soignée depuis de nombreuses années pour un ulcère de jambe de la malléole externe droite. Il y a un mois, un important eczéma microbien apparaît autour de la plaie. Malgré le traitement local l'eczéma s'étend, se généralise et la malade est admise dans le service le 31.07.1972. A l'entrée on constate des lésions érythémato-squameuses très prurigineuses, prédominantes au dos. Les examens cliniques et paracliniques sont sans particularité. Malgré le traitement local et général, pendant 20 jours on ne constate pas d'amélioration. On commence alors un traitement par le S.R. Déjà après 2 injections l'érythème diminue et le prurit est moins intense. L'amélioration se maintient avec 1 S.R. tous les 5 jours.

Nous avons traité par le S.R. après l'échec des thérapeutiques habituelles, 6 malades présentant un eczéma constitutionnel apparu soit au cours des premiers mois de la vie, soit tardivement. Dès les premières injections on constate un effet très favorable sur les lésions cutanées et sur le prurit. Bien entendu il ne s'agit pas ici de guérison mais d'une amélioration importante chez des sujets dont la vie est rendue intolérable par cette dermatose rebelle et prurigineuse. Le traitement doit être poursuivi. Le rythme est conditionné par l'état du malade (l'un d'entre eux a déjà reçu 37 injections sans rythme régulier) les rechutes étant imprévisibles. 7 malades avec eczéma généralisé chez lesquels nous avons retrouvé une origine infectieuse ont reçu du S.R. et toujours nous avons, bien entendu, associé une antibiothérapie en raison du foyer infectieux. Le traitement par le S.R. a toujours été de courte durée, l'évolution ayant été rapidement favorable. Nous avons observé un état dépressif chez une malade après la 2ème injection de S.R. et malgré l'évolution favorable nous avons dû arrêter le traitement.

Observation détaillée :

P. Clotilde née le 14.08.1899, est soignée depuis 15 ans pour un eczéma dont les lésions sont localisées principalement à la nuque, aux cuisses et au creux poplité. Les nombreuses thérapeutiques locales n'ont amené que des améliorations transitoires. En août 1971 l'eczéma se généralise ce qui nécessite l'hospitalisation. A l'entrée dans le service elle présente des lésions érythémato-squameuses généralisées avec des zones lichenifiées prédominantes à la nuque, aux cuisses et au creux poplité. Les différents examens cliniques et paracliniques ne révèlent rien de particulier en dehors d'une éosinophilie à 17 % et d'un test à la poussière positif. Tous les examens en vue d'une découverte d'un foyer infectieux sont négatifs. Malgré le traitement local et les sédatifs, tranquillisants, antihistaminiques etc., l'état ne s'améliore guère et le prurit est intolérable. On commence alors le traitement par le S.R. sous couverture antibiotique. Après 2 injections le prurit diminue. Mais la malade fait un état dépressif qui oblige l'interruption immédiate du traitement.

3. Dermites de contact :

14 malades atteints de dermite de contact rebelle et grave ont été traités par le S.R. après échec de la médication classique et en raison de l'importance des lésions cutanées et de la violence du prurit.

T A B L E A U 13

nom	date de naissance	date d'apparition des lésions	étiologie	traitements antérieurs	début du traitement	nombre d'injections	durée du traitement	incidents	résultats
A. Alfred	04.01.18	07.1972	laine de verre	antipurigeux, désensibilisants, topiques	30.10.72	10	8 semaines	0	amélioration
B. Renate	28.09.46	03.1973	Calcium Sandosthène pommade	antihist. désensibilisants topiques	30.04.73	2	15 jours	0	guérison
D. Mathilde	18.03.29	01.1967	bichromate	antihist. désensibilisants topiques	23.01.73	3	4 semaines	0	amélioration
G. Pamela	04.09.33	08.1970	iode	Calcibronat antihist. désensibilisants topiques	01.09.72	2	1 semaine	0	amélioration

N. Marie	16.10.41	1962	thérébentine	désensibilisants R.X. topiques	15.09.72	8	8 semaines	0	amélio- ration
N. Monique	04.03.26	1973	baume du Pérou	désensibilisants topiques	18.04.73	1		0	amélio- ration
N. Berthe	05.03.33	08.1972	poison Ivy	désensibilisants topiques	18.08.72	1		0	amélio- ration
N.	1946	01.1973	inconnu	Calcibronat topiques	12.07.73	10	9 semaines	0	amélio- ration
P. Mary	27.09.20	08.09.72	Calcium- Sandosthène	désensibilisants topiques	11.09.72	2	1 semaine	0	amélio- ration
R. Elisabeth	29.04.49	20.03.73	merfen	désensibilisants topiques	26.03.73	3	2 semaines	0	guérison
R. Antonio	1950	11.04.73	hexachlo- rophène	désensibilisants topiques	13.04.73	3	1 semaine	0	amélio- ration
S. Marie	05.05.47	25.03.73	formol	désensibilisants topiques	31.03.73	2	1 semaine	0	guérison

Observations détaillées :

- 1) J. Gisèle, née le 17.09.1942, présente depuis 1966 un eczéma chronique avec un test épicutané positif pour le nickel et le cobalt. Elle a reçu de nombreux traitements locaux et désensibilisants sans réponse satisfaisante. En 1971, lors d'une poussée généralisée de l'eczéma, on instaure un traitement par le S.R. Après 9 injections de S.R. à raison de 2 injections par semaine, elle ne présente plus de lésions et la rémission est maintenue pendant 6 mois. On note alors une légère rechûte, améliorée par un corticostéroïde local. Une importante récurrence impose une reprise du traitement par le S.R. et une amélioration est obtenue rapidement.
- 2) M. Rose, née le 03.12.1954, est en bonne santé habituelle. Au début de décembre 1973 elle applique de la pommade calcium-sandosthène sur une petite lésion de la main gauche. Rapidement apparaissent des lésions érythémato-vésiculeuses sur la main et malgré un traitement local, l'affection se généralise prédominant au visage, sur les mains, les bras et les jambes. La tentative de traitement ambulatoire échoue et la malade est admise dans le service le 09.12.73. A l'entrée on constate des lésions vésiculeuses et bulleuses sur les mains avec un oedème important. Sur le visage, les bras, les jambes et l'abdomen on trouve des lésions érythémato-squameuses et suintantes. Le prurit est intense. L'examen clinique et paraclinique ne révèle rien de pathologique. Malgré le traitement local habituel et les sédatifs, au bout de 3 jours l'état n'est pas amélioré et nous essayons alors le S.R. Après 3 injections faites avec un intervalle de 3 jours, les lésions ont regressé de façon satisfaisante. Un test épicutané pratiqué en janvier 1973 est positif pour le calcium-sandosthène.

Ce n'est qu'après l'échec des traitements locaux et généraux, de la radiothérapie et bien entendu après la suppression de l'agent en cause, lorsque cela est possible, que nous avons recours au S.R. Chez 3 de nos 14 malades le traitement par le S.R. a coïncidé avec la guérison de la dermite de contact. Chez les autres malades nous avons constaté une diminution des lésions et du prurit.

Nous pensons que le S.R. peut être parfois, quoiqu'exceptionnellement, un traitement utile du traitement des dermites de cause externe graves, rebelles, généralisées où la médication classique a échoué.

Nous n'avons pas constaté ici d'intolérance.

4. Prurits

(en particulier lichenification nodulaire circonscrite chronique ou prurigo nodulaire de Hyde).

Quatre malades présentant un prurit intense, biopsiant (Pautrier) avec d'énormes lésions papulo-nodulaires de prurigo chronique, ont été traités avec le S.R. après l'échec des thérapeutiques classiques. Bien entendu le traitement n'a été entrepris qu'après avoir éliminé les contre-indications.

T A B L E A U 1 4

nom	date de naissance	date d'apparition des lésions	traitements antérieurs	début du traitement	nombre d'injections	durée du traitement	incidents	résultats
B. Blanche	11.10.1896	1969	antipurigineux traitements locaux	1969	5	5 semaines	0	amélioration
G. Auguste	19.05.1894	1970	antipurigineux traitements locaux	1971	40	12 mois	0	amélioration
J. Cécile	11.03.1897	1961	antipurigineux traitements locaux	1971	17	15 mois	apparition d'une glycémie : 1,69 g/l	amélioration
S. Olga	01.03.1914	1971	antipurigineux traitements locaux	1971	37	9 mois	0	amélioration

Observation détaillée :

G. Auguste, né le 19.05.1894, fait un séjour dans le service en décembre 1970 pour des lésions nodulaires, infiltrées, excoriées par endroits et très prurigineuses, apparues en 1968. On constate une éosinophilie à 10 %. Tous les autres examens cliniques et paracliniques sont normaux. L'examen histologique n'exclut pas le diagnostic d'allergides nodulaires dermiques. Un traitement par calcibronat i.v., hyposulfite de soude i.v., épanal et kénacort intra-lésionnel n'apporte pas de soulagement. Vu le prurit féroce, on instaure un traitement avec le S.R. en juin 1971. Il a reçu 92 injections à raison d'une par semaine. Le traitement est parfaitement bien toléré, le prurit régresse lentement et les lésions nodulaires s'affaissent peu à peu. Actuellement le traitement est interrompu et le malade va très bien.

Dans les cas de prurit avec papules de prurigo ou avec prurit "biopsiant", nous avons eu recours au S.R. après l'échec des médications classiques. On ne peut parler ici de guérison totale, mais l'amélioration considérable était le résultat souhaité chez ces malades. Le prurit diminue et les lésions papulo-nodulaires du prurigo s'affaissent. Dans une récente étude A. Crosnier-Servage, Cl. Couteaux-Dumont et Ch. M. Lapiere notent l'évolution favorable de 2 "prurigo nodulaire" sous traitement par ACTH synthétique et corticostéroïdes (11).

Dans un cas, toutefois, nous avons jugé prudent d'interrompre le traitement à cause d'une glycémie s'élevant à 1,69 g/l.

Observation détaillée :

J. Cécile, née le 11.03.1897, fait un 1er séjour dans un centre hospitalier en 1961 pour un prurit psychogène (?) car on n'a trouvé aucune origine organique à son prurit. Lors d'une seconde hospitalisation en 1965 pour la même affection, on note une hypertension légère, une obésité, un prédiabète et un test d'héماغglutination positif pour la pénicilline. Elle présente de nombreuses lésions d'excoriation sur les bras et les jambes. Le prurit est féroce. Elle est traitée par des antiprurigineux et des topiques avec un résultat médiocre. Lors d'une 3ème hospitalisation pour la même affection, on ne note pas d'amélioration. Malgré le traitement classique, le prurit est toujours intenable.

5. Lichen plan

Nous avons traité avec le S.R. 6 malades atteints de lichen plan particulièrement rebelle avec lésions buccales et prurit sévère.

T A B L E A U 15

nom	date de naissance	date d'apparition des troubles	lésions buccales	traitements antérieurs	début du traitement	nombre d'injections	durée du traitement	incidents	résultats
A. Rosario	1937	07.1970	présentes	Prédnison bismuth	12.1970	9	2 mois	0	en voie de disparition
B. Angèle	10.07.08	1968	présentes	Cortancyl	12.1971		30 mois	0	amélioration
R. Alexis	23.03.24	03.1972	présentes	Calcibronat	06.1972	33	8 mois	0	guérison
S. Manuel	17.12.53	10.1972	présentes	bismuth	07.1972	5	1 mois	0	en voie de disparition
S. Deidre	14.08.25	08.1972	présentes	liqueur de Fowler bismuth	18.10.72	3	2 semaines	0	en voie de disparition
W. Maria	11.11.36	12.1970	présentes	bismuth	19.04.71	5	3 semaines	toxidermie probable	amélioration

Observation détaillée :

B. Angèle, née le 10.07.1908, est soignée depuis 1968 pour une "affection bulleuse" étiquetée Duhring-Brocq, sans amélioration. En 1969 une corticothérapie générale donne un résultat favorable. En 1971 on arrête la corticothérapie à la suite d'une fracture du tibia. L'affection s'aggrave alors et le prurit est intenable.

Nous la voyons pour la première fois à Genève le 27.12.71 et elle est alors hospitalisée dans notre service. A l'entrée on note des éléments érythémato-papuleux secs et cornés épars sur le tronc et les membres, le prurit est intense. L'examen histologique d'une lésion papulo-kératosique montre en quelques points un décollement sous-épidermique ébauchant l'image d'une bulle. L'épiderme est très hyperplasié avec granuleuse épaisse et hyperkératosique. On pose le diagnostic de lichen plan bulleux quelques jours plus tard, lorsqu'apparaissent pour la première fois sur la muqueuse jugale des lésions caractéristiques en feuille de fougère. Vu l'échec des médications antérieures, on instaure alors un traitement par le S.R. Après 5 injections, à raison d'une tous les 3 jours, les lésions régressent et le prurit diminue. Le traitement est poursuivi pendant 6 mois à raison d'une ampoule par semaine. Les lésions sont alors en voie de disparition, mais le prurit persiste quoique moins important. On arrête alors le S.R. En mars 1973 une importante récidive nécessite la reprise du traitement à raison de 2 injections par mois. En mars 1974 les lésions n'ont pas disparu et le prurit reste encore fort et très tenace, sans disparition des lésions cutanées.

Nous avons recours au S.R. pour le traitement des cas de lichen plan importants, rebelles, malgré la médication classique (bismuth, arsenic, radiothérapie) et, bien entendu, après avoir éliminé les contre-indications du traitement. Nos malades ont en général bien répondu au traitement : les papules se sont affaïssées et le prurit a diminué.

Chez un malade nous avons dû interrompre le traitement en raison de l'apparition de lésions érythémato-maculeuses.

Observation détaillée :

W. Maria, née le 11.11.36, est vue à la polyclinique de dermatologie le 22.01.71 pour une alopecie cicatricielle en petites aires du cuir chevelu, des papules polyédriques de teinte violine prurigineuses localisées à la face d'extension des avant-bras et sur le cou du pied, une éruption de papules folliculaires au bras droit et des lésions en feuille de fougère sur

la muqueuse jugale. On pose le diagnostic de syndrome de Lassueur-Graham-Little et on entreprend un traitement au bismuth. L'effet est favorable sur les lésions cutanées mais les lésions buccales augmentent et s'étendent à la muqueuse palatine. On instaure alors le traitement par le S.R. à raison d'une injection tous les 4 jours. Après la cinquième injection apparaissent des lésions maculo-érythémateuses faisant évoquer une toxidermie. Le traitement est immédiatement arrêté et on instaure un traitement par le stovarsol.

6. Maladie de Duhring-Brocq :

Nous avons traité avec le S.R. 5 malades atteints de la forme pemphigoïde ou mixte de la maladie de Duhring-Brocq.

T A B L E A U 16

Nom	Date de naissance	Date d'apparition des lésions	Forme	Traitements antérieurs	Début du traitement	Nombre d'injections	Durée du traitement	Incidents	Résultats
B. Jeanne	01.01.1892	11.1969	pemphigoïde	0	21.11.1969	65	32 mois	0	guérison
G. Fernand	23.08.1891	3.08.1973	mixte	0	30.07.1973	14	10 sem.	0	amélioration
L. Jacques	14.05.1915	15.04.1971	mixte	0	29.04.1971	25	25 sem.	0	guérison
S. Laure	10.11.1887	1.05.1972	pemphigoïde	0	12.05.1971	8	4 sem.	délire aggravé	amélioration
V. Maria	20.12.1889	10.04.1971	pemphigoïde	Lederkyn	28.05.1971	18	8 sem.	0	guérison

Observations détaillées :

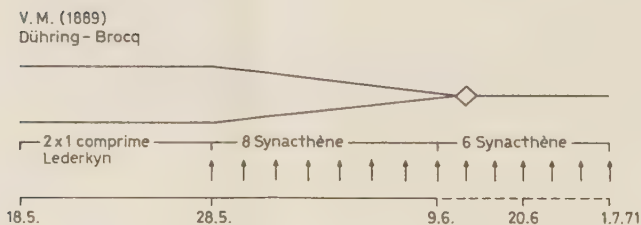
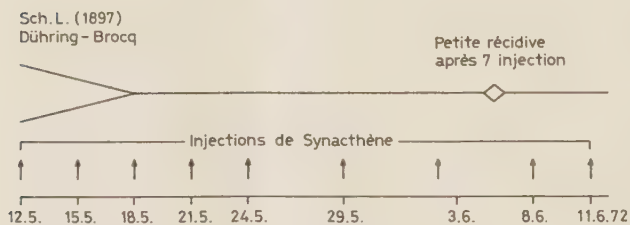
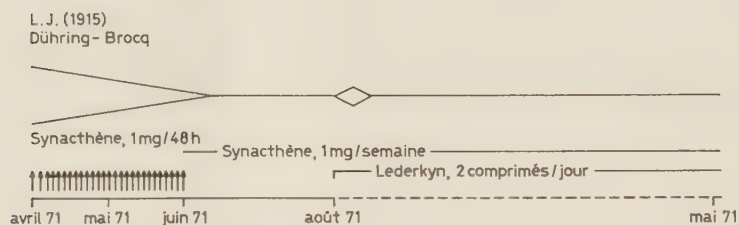
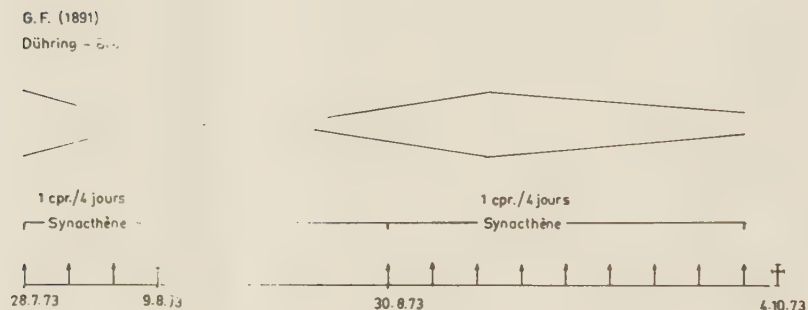
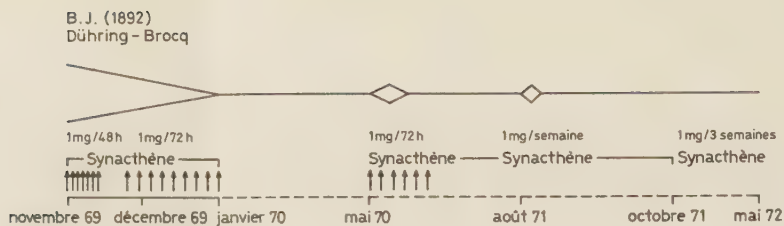
- 1) B. Jeanne, née le 01.01.1892. Les antécédents sont sans particularités. Au début de novembre 1969 apparaissent des lésions bulleuses sur fond érythémateux, au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Elle est adressée dans le service où on porte le diagnostic de maladie de Duhring-Brocq à grosses bulles. A l'entrée elle présente des lésions bulleuses sur fond érythémateux, localisées principalement aux membres supérieurs et inférieurs. Le prurit est important. Le frottis du liquide d'une bulle montre une éosinophilie importante et l'examen histologique montre un décollement sous-épidermique caractéristique de la bulle de Duhring-Brocq avec de très nombreux polynucléaires éosinophiles. L'immunofluorescence directe et indirecte est négative. Après l'échec des sulfamidés, un traitement par le S.R. est entrepris à raison d'une injection tous les 2 jours. L'évolution étant favorable, on continue le traitement avec une injection tous les 3 jours. Ce rythme est maintenu pendant 2 mois. On ne constate pas de nouvelles lésions et le traitement est alors interrompu. En mai 1971 il se produit une petite récurrence et on reprend le S.R. à raison d'une injection tous les 3 jours, puis toutes les semaines. A partir d'octobre 1971 elle reçoit 1 injection toutes les 3 semaines. Ce rythme est poursuivi jusqu'en juillet 1972 et il n'apparaît pas de nouvelles lésions. Elle a alors reçu au total 65 injections avec guérison, semble-t-il, définitive en 1974. Elle ne présente ni ostéoporose, ni hypertension, ni diabète.
- 2) G. Fernand, né le 23.08.1891, est atteint d'un diabète insulino-dépendant avec des complications vasculaires importantes et généralisées. Il a subi, il y a 2 ans, une amputation des deux jambes pour gangrène diabétique. Au début de juillet 1973 apparaissent des lésions bulleuses des mains. Elles s'étendent rapidement aux bras. Le 24.07.1973 il est hospitalisé. A l'entrée dans le service on constate des lésions bulleuses sur base érythémateuse, des croûtes post-bulleuses et des taches érythémateuses sur les mains, les bras, le cou et le haut du dos. Il n'y a pas d'atteinte des muqueuses. Le frottis du liquide d'une bulle montre une éosinophilie à 68 %. A l'examen histologique on est en présence d'une bulle sous-épidermique dont le toit est constitué par l'épiderme et qui contient de nombreux polynucléaires éosinophiles. Le diabète étant bien équilibré avec l'insuline, on entreprend le traitement par S.R. à raison d'une injection tous les 3 jours. Après la 4ème injection on ne constate pas de nouvelles lésions bulleuses. A ce moment le diabète est déséquilibré et on arrête le S.R. On installe un traitement par le diamino-diphényl-sulfone à raison de 2 x 25 milligrs. par jour. L'évolution n'étant pas arrêtée et le diabète très

instable même en l'absence du S.R., on reprend ce traitement le 30.08.1973. L'influence est rapidement favorable et le traitement est poursuivi avec une injection tous les 4 jours. Le malade décède le 8.10.1973 des complications d'artério-sclérose très importantes confirmées par le diagnostic anatomique.

Le S.R. nous paraît être le médicament de choix de la maladie de Duhring-Brocq à grosses bulles. L'évolution est rapidement favorable, l'apparition de lésions bulleuses étant le plus souvent arrêtée. Trois malades que nous avons pu suivre et contrôler un an après l'arrêt du traitement n'ont pas présenté de récurrence. Les phénomènes subjectifs (prurit et cuisson) sont très favorablement influencés. Le rythme des injections peut être espacé jusqu'à une injection par mois dans cette dermatose chronique. Les risques d'effets secondaires sont pratiquement nuls vu l'espacement des injections. Chez une malade qui a favorablement répondu au S.R., nous avons dû interrompre le traitement en raison de l'aggravation d'un état confusionnel.

Observation détaillée :

Sch. Laure , née le 10.11.1887, est hospitalisée pour une affection bulleuse ayant apparue le 1.05.1972 sans prodromes. Les antécédents sont sans particularité. A l'entrée, elle présente des lésions bulleuses sur base érythémateuse, des érosions et des croûtes post-bulleuses, localisées au visage, aux deux bras et sur l'abdomen. Le frottis du liquide d'une bulle montre une éosinophilie de 20 %. L'examen histologique montre un décollement sous-épidermique avec de nombreux polynucléaires éosinophiles. L'immunofluorescence directe et indirecte est positive. On porte le diagnostic de Duhring-Brocq à grosses bulles. Les examens cliniques et paracliniques sont normaux. On entreprend un traitement par le S.R. le 04.06.1972 à raison d'une injection tous les 4 jours. Après la 4ème injection, malgré l'évolution favorable, nous devons arrêter le traitement en raison d'une agitation avec désorientation complète. Le S.R. est remplacé par le lederkyn (lgr. par jour). Sous ce traitement de nouvelles lésions apparaissent. On remplace alors le lederkyn par le diamino-diphényl-sulfone (2 fois 25 mgr. par jour). L'évolution est favorable.



7. Dermatite bulleuse muco-synéchante et atrophiante de
Lortat-Jacob (benign mucous membrane pemphigoid (Lever))

Nous avons traité par le S.R. un cas de dermatite bulleuse muco-synéchante et atrophiante rebelle à toutes les thérapeutiques.

Observation détaillée :

F. Albert, né le 17.07.1881, est traité sans résultat depuis janvier 1971 pour d'importantes lésions blanchâtres de la bouche. En février 1972 il est vu à la policlinique de dermatologie où l'on constate des lésions érosives, douloureuses de la muqueuse jugale, palatine et linguale. Un examen histologique montre une bulle dermo-épidermique. Il n'y a pas d'acantholyse. Par ailleurs on trouve dans l'infiltrat sous-jacent de très nombreux plasmocytes et polynucléaires éosinophiles. L'immunofluorescence est négative. On pose le diagnostic de dermatite bulleuse muco-synéchante et atrophiante de Lortat-Jacob. Vu l'échec des nombreux traitements locaux que le malade avait reçu précédemment, on instaure un traitement par le S.R. en mars 1972, à raison d'une injection par semaine. L'évolution est favorable : après la 5ème injection les lésions sont en régression et la douleur diminue. Après la 13ème injection nous arrêtons le traitement vu l'état satisfaisant du malade. Un traitement local seul est poursuivi.

Notre unique cas de dermatite bulleuse muco-synéchante traité par le S.R. a très bien répondu à cette thérapeutique. Depuis un an nous n'avons pas constaté de nouvelles lésions chez notre malade.

8. Aptoses sévères :

Nous avons eu l'occasion de traiter 3 malades atteintes d'aphtoses sévères récidivantes, rebelles à toutes les thérapeutiques, avec le S.R.

T A B L E A U 2 2

nom	date de naissance	date d'apparition des lésions	traitements antérieurs	début du traitement	nombre d'injections	durée du traitement	incidents	résultats
B. Brigitte	23.12.52	1967	traitements locaux vaccin salive	16.08.72	4	2 semaines	0	guérison
B. Irène	17.06.37	1972	traitements locaux, cortico-stéroïdes per os	25.07.72	3	6 jours	0	amélioration
W. Denise	27.08.41	1970	traitements locaux, vaccin salive, cortico-thérapie per os	21.06.72	4	10 jours	0	guérison

Observation détaillée :

W. Denise, née le 27.08.1941. Dans les antécédents il n'y a rien de particulier à signaler. En décembre 1970 apparaissent pour la 1ère fois des aphtes dans la bouche et au niveau de la vulve. Depuis lors elle a de très fréquentes poussées et depuis 6 mois elles sont incessantes. Elle est hospitalisée le 16.06.1972 pour investigations. A l'entrée on constate plusieurs lésions exulcérées avec un liséré érythémateux sur les muqueuses jugale et gingivale. En raison de la douleur, la malade est obligée de limiter la prise de nourriture et elle aurait maigri de plusieurs kilos. Sur la grande lèvre gauche près de la fourchette, une exulcération avec halo inflammatoire, très douloureuse, rend la marche impossible. Les examens cliniques et paracliniques sont normaux en particulier l'examen ophtalmologique. L'immuno-électrophorèse montre une légère augmentation des immunoglobulines des trois classes (IgG, IgA, IgM). Après 6 jours d'un traitement de bains de bouche de betnesol, de compresses sur la région vulvaire et de vitamine C i.v. l'état n'est pas amélioré. Vu l'intensité de la douleur, nous instituons le traitement par le S.R. sous couverture antibiotique. Les douleurs cèdent et la cicatrisation se fait rapidement. Après 4 S.R. la malade quitte le service en bon état. Depuis six mois elle n'a plus présenté de lésions.

Dans les cas d'aphtose récidivante et sévère, nous n'avons eu recours au S.R. qu'après l'échec des médications classiques et bien entendu après avoir éliminé les contre-indications du traitement. L'évolution est rapidement favorable. Après 2 injections les douleurs disparaissent et les lésions cicatrisent rapidement.

DISCUSSION

I - Les effets secondaires du S.R.

Les effets secondaires du S.R. sont soit d'ordre allergique soit de nature hormonale.

1 - Réactions allergiques du S.R.

Les risques de sensibilisation si fréquentes avec l'ACTH extraite des hypophyses animales freinent son emploi (7, 12, 45, 52) surtout chez les malades à terrain allergique (7).

Le S.R. préparation synthétique ne contient pas les 15 amino-acides de la chaîne terminale de l'ACTH responsables des accidents immunologiques qui paraissent exceptionnels avec cette nouvelle préparation (8, 13, 22, 41, 47, 54). D'après Binns (5) la proportion des réactions allergiques seraient de une sur 30.000. Nous avons noté après la 5ème injection de S.R. des lésions érythémateuses, maculeuses, disséminées chez une malade (W. Marie, p.51) présentant un syndrome de Lassueur - Graham - Little. Malgré l'évolution favorable nous avons immédiatement arrêté le traitement.

Jenson et Sneddon (23) rapportent un cas d'intolérance d'ordre allergique au S.R. chez une femme traitée pour un eczéma persistant. Quelques minutes après la 13ème injection elle présente une urticaire sévère.

Schuppli (41) a noté l'apparition d'une poussée urticarienne, 1/2 heure après la 12ème injection de S.R. chez 2 malades, l'une atteinte de maladie de Duhring - Brocq l'autre de psoriasis.

Malgré qu'ils n'entrent pas dans le cadre de ce travail nous notons ici des accidents allergiques survenus chez des sujets atteints de maladies autres que dermatologiques.

Charpin et Aubert (6) rapportent deux accidents allergiques sous forme d'éruption cutanée, de dyspnée et d'oedème de Quincke chez 2 malades traités par le S.R. pour asthme sévère.

Grilliat et coll. (17) notent 2 cas d'allergie au S.R. prouvés soit par l'enquête immuno-allergique, soit par les tests cutanés.

Uzzan (46, 2) publie un cas de décès survenu par choc allergique immédiat avec arrêt cardiaque. Il s'agit d'un malade avec bronchopathie sévère traitée par le S.R. pendant 5 mois. L'injection fatale a été précédée par deux réactions allergiques de moindre importance.

Lors de l'utilisation du S.R. une surveillance rigoureuse du malade s'impose. Toute apparition d'accident allergique même mineur doit immédiatement faire arrêter le traitement (2).

Schuppli (41) note qu'il n'est pas exclu que malgré la suppression de la partie antigénique de la chaîne des acides-aminés, le S.R. possède encore une faible activité allergisante. (p. 10).

D'après Fleischer (14) les séquences polypeptidiques 25-39 et 11-24 d'un extrait pur d'ACTH aurait des propriétés antigéniques.

2 - Effets secondaires dus à l'activité hormonale du S.R.

D'après Schuppli (41) Khan (26) Couteaux-Dumont (10) et Verbov (47) les effets secondaires dus à l'action hormonale d'un traitement au long cours par le S.R. sont analogues à ceux déclenchés par l'ACTH.

Nous avons noté l'apparition d'une hyperglycémie après 17 injections de S.R. chez une malade avec un prurit de nature indéterminée, (voir observation p. 49) et l'aggravation d'un état d'agitation avec désorientation complète chez une malade traitée pour une maladie de Duhring-Brocq (voir observation p. 55). Dans les 2 cas malgré le résultat favorable déjà obtenu nous avons immédiatement interrompu le traitement.

D'après Couteaux-Dumont et coll. (10) aucun effet secondaire n'a été constaté lors de traitements de courte durée administrés à 65 patients. Dans les traitements prolongés administrés à 35 patients ils ont noté 1 fois une ostéoporose, l'aggravation d'un diabète, 3 fois un faciès cushingoïde, une hyperpigmentation, une fonte musculaire, une hypokaliémie et 2 fois une augmentation de poids.

Jordan et coll. (24) notent chez 21 patients traités par le S.R. pendant une longue durée, une fois une augmentation de poids, 8 fois un diabète et 13 fois une hyperpigmentation de la peau exposée à la lumière et 3 fois des douleurs gastriques.

Khan (26) a noté une mélanodermie, un faciès cushingoïde et une augmentation de poids chez 10 malades qui ont reçu plus de 1 mg de S.R. lors de traitements au long cours. A propos de 40 cas publiés en 1969 Schuppli (41) a remarqué des troubles du cycle menstruel, une certaine pigmentation.

de la peau chez quelques malades, (dans une communication orale en 1973 il souligne qu'il a vu ces complications dans ses premiers essais avant que le S.R. soit commercialisé).

D'après Verbov (47) on note chez les patients traités par le S.R. moins d'ulcères gastriques, d'ostéoporose, d'atrophie cutanée que chez ceux traités par les corticostéroïdes dans un même laps de temps.

Sur les 34 observations étudiées par Uzzan (46) 4 malades ont présenté un oedème du visage, 5 malades ont vu survenir une pigmentation de la face et des mains, 3 malades ont présenté l'aggravation d'un diabète préexistant.

L'expérience des auteurs cités et la nôtre montrent que les effets secondaires dus à l'action hormonale d'un traitement au long cours par le S.R. existent, mais ils sont moins importants que ceux déclenchés par la corticothérapie. La tolérance clinique du S.R. est bonne lorsque les injections peuvent être espacées.

D'après Treadwell (45) Jordan (24) Savage (39) et Verbov (47) la tendance si redoutée de l'ulcère gastrique n'est pas observée.

Verbov (47) et Schuppli (41) n'ont pas constaté d'ostéoporose ni de fracture spontanée, malgré la mobilisation du calcium provoquée par le S.R.

Jordan (24) note l'action diabétogène du S.R. alors que Schuppli (41) n'a pas observé de diabète chez ses malades et que Zarate (54) a administré le S.R. à un malade avec diabète sans que le taux de glycémie s'élève.

D'après Jordan (24) les incidents psychiques sont rares lors d'un traitement avec le S.R.

Verbov (47) note moins d'hyperpigmentation et d'atrophie cutanée avec le S.R. qu'avec les corticostéroïdes. Par contre il y aurait davantage de cas d'acné et d'hirsutisme.

Enfin Friedmann (15) conseille d'utiliser la corticotrophine chez les enfants lors de longs traitements. Il a constaté que la croissance est inhibée par les corticostéroïdes et reprend lorsqu'on administre la corticotrophine.

Le grand avantage de l'emploi du S.R. est l'espacement des injections jusqu'à une par mois. Quel est le mécanisme qui permet cette longue durée de l'action du S.R. ? Schuppli (41) émet l'hypothèse suivante : les surrénales sous l'action du S.R. sont stimulées de façon durable et des stéroïdes spécifiques sont mis en circulation.

II-Les effets thérapeutiques du S.R.

Le S.R. est utilisé lors de traitements de courte durée dans les cas de toxidermie et d'urticaire aiguë géante graves. Les effets immédiats sont en général bons : quelques heures après l'injection la dyspnée, le prurit et les lésions cutanées cèdent. Parmi nos 90 cas la plupart ont été guéris après 1 ou 2 injections. Ce n'est qu'exceptionnellement que nous avons dû faire plus de 3 injections.

Nous n'avons pas noté d'effets secondaires dans ces traitements courts.

Couteaux-Dumont (10) a administré un traitement court à 65 patients atteints d'urticaire, de purpura allergique, d'érythème polymorphe, d'eczéma aigu, de psoriasis aigu et de psoriasis pustuleux. Dès la première injection, les papules urticariennes disparaissent chez la majorité des patients. Dans un seul cas (il s'agissait d'un psoriasis aigu) le résultat est médiocre.

Dans les dermatoses chroniques et graves (voir p. 12) nous avons utilisé le S.R. après échec des traitements classiques. L'effet immédiat du traitement a été, presque toujours, favorable et nous l'avons souvent utilisé de manière épisodique (par exemple dans les eczéma constitutionnels). Lorsque nous avons été amenés à faire une thérapeutique au long cours, le S.R., qui permet l'espacement des injections, a été préféré aux corticostéroïdes.

Couteaux-Dumont et Lapière (10) ont obtenu des résultats favorables d'une cure prolongée avec le S.R. dans des affections d'ordre immunologique. Ils préconisent l'association corticoïdes-ACTH dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse et du prurigo nodulaire de Hyde.

Jordan (24) note l'effet favorable du S.R. qu'il a administré dans les traitements longs. Selon son expérience, le traitement des dermatoses bulleuses avec le S.R. donne de bons résultats.

Comme nous l'avons dit plus haut (p. 55) le S.R. est le médicament de choix de la maladie de Duhring-Brocq et la dermatose muco-synéchante et atrophiante de Lortat-Jacob. La fréquence des injections peut être peu à peu espacée jusqu'à une par mois et dans plusieurs cas la guérison a été obtenue.

Schuppli (41) a souligné que le S.R. a une meilleure action dans les dermatoses bulleuses que les corticostéroïdes. Il a pu espacer les injections et chez deux malades il a pu complètement arrêter le traitement.

Quelles sont les contre-indications absolues du S.R. ? les psychoses aiguës, les infections (à moins d'administrer un antibiotique indiqué), le syndrome de Cushing. Le S.R. est contre-indiqué en cas de grossesse vu le risque d'effet tératogène. En cas d'ulcère gastro-duodéal la prudence s'impose.

Les indications relatives sont le diabète, l'hypertension de gravité moyenne ou grave (9).

III - La posologie du S.R.

La posologie du S.R. est assez simple. L'intervalle entre les injections doit être adaptée à chaque cas. Le traitement d'attaque peut être de une injection quotidienne. Chez les malades qui répondent bien à la thérapeutique il faut espacer les injections. L'action thérapeutique d'une injection de 1 mg de S.R. se maintient durant 48 heures, c'est-à-dire plus longtemps que l'élévation du taux plasmatique du cortisol (16, 34,41).

On peut, selon le résultat du traitement, espacer toujours plus l'intervalle entre les injections et établir quelle est la posologie qui maintient le malade dans un état satisfaisant. Comme nous l'avons dit plus haut (p.55) nous avons pu arrêter complètement le traitement par le S.R. dans certaines dermatoses bulleuses sévères, mais parfois après de très nombreux mois de traitement.

CONCLUSION

L'intérêt thérapeutique de l'ACTH a été reconnu dès sa découverte. En effet, il représente plus qu'une corticothérapie indirecte puisque l'ACTH stimule de façon globale la sécrétion cortico-surrénalienne. Le freinage de l'axe hypothalamus-antéhypophyse-surrénale, inconvénient grave de l'usage prolongé des corticoïdes n'existe pas avec l'ACTH.

L'abandon de l'ACTH extractive nécessité par le grand nombre d'accidents d'ordre allergique observés, a été heureusement compensé par la découverte d'une ACTH synthétique, le S.R., dépourvu de propriétés allergisantes. Il apparaît alors que cette substance peut constituer un traitement très efficace d'un certain nombre d'affections dermatologiques aiguës, sévères et de dermatoses subaiguës ou même parfois chroniques, rebelles aux thérapeutiques habituelles.

Avec de nombreux auteurs, nous avons noté son action rapidement favorable dans les cas de toxidermie grave et dans certaines formes d'urticaire aiguë. Une seule injection de S.R. suffit dans la plupart des cas pour obtenir la disparition des lésions cutanées et des symptômes généraux associés. L'effet dans les dermatoses chroniques, malgré l'importance de l'amélioration est plus lent et de nombreuses injections sont en règle nécessaires. Nous avons ainsi traité des urticaires chroniques rebelles, des eczémas, constitutionnels et microbiens, des dermites de contact, la lichenification circonscrite nodulaire chronique (prurigo de Hyde), quelques lichen plan rebelles, des aphtoses récidivantes. Mais les indications majeures du S.R. sont la maladie de Duhring-Brocq, dans sa variété pemphigoïde, et la dermatite muco-synéchante et atrophiante de Lortat-Jacob où avec d'autres auteurs nous

avons pu obtenir une guérison totale et, semble-t-il, définitive.

Nous avons constaté un seul accident de nature allergique et la tolérance est excellente.

Des contre-indications existent cependant, en particulier les manifestations psychiques dépressives ou autres, l'hypertension artérielle (voir p. 56).

Quant aux effets secondaires on peut les éviter en grande partie avec l'espacement des injections.

Le S.R. nous semble donc constituer un apport très utile dans l'arsenal thérapeutique dermatologique et en particulier dans certaines affections bulleuses sévères.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ACTH - Thérapie moderne : Colloque thérapeutique.
19 et 20 mai 1969, Marseille (Président : Pr J. Vague)
- (2) Almeyda J. : Allergenicity of synthetic ACTH.
British Journal of Dermatology and Syphilis. 84, 298, 1971
- (3) Arnoldsson H. : Allergic reactions to ACTH.
Acta allerg., 12, suppl. VI, 122 - 133, 1968
- (4) Besser G.M., Butler P.W., Plumpton F.S. :
Adrenocorticotrophic action of long-acting tetracosac-
trin compared with corticotrophin-gel.
Brit. Med. J., 4, 391 - 394, 1967
- (5) Binns T.B. : Allergy to synacthen depot.
The Lancet, 1081, 1969/II. (Correspondance)
- (6) Charpin J., Aubert J. et Boutin C. : The allergenic
properties of the newer adrenocorticotrophic hormones.
Acta allergologica, 22, 289 - 298, 1967
- (7) Charpin J., Zafiropoulo A. et col. : Données actuelles
concernant l'allergie à l'ACTH.
Presse Médicale, 72, 3025 - 3027, 1964
- (8) Charpin J., Aubert J. : Allergie au tetracosapeptide.
Marseille Médical, 11, 880 - 882, 1969
- (9) Ciba : Synacthen-Retard. Etat actuel de la thérapeuti-
que par l'ACTH. 1969
- (10) Couteaux - Dumont Cl. et Lapière Ch. : ACTH synthétique-
Retard en thérapeutique dermatologique. Archives belges
de Dermatologie et de Syphiligraphie, T. 27, 385 - 392, 1971
- (11) Crosnier - Servage A., Couteaux - Dumont Cl. et
Lapière Ch. : Evolution favorable de 2 prurigo nodulaire
sous traitement par ACTH synthétique et corticostéroïdes.
Archives belges Derm. Syph., 27, 413 - 414, 1971
- (11bis) Dubois-Ferrière G., Hunziker N. et Drusco M. :
Le synacthène-retard en thérapeutique dermatologique.
Dermatologica, 148, no 2, 65 - 71, 1974
- (12) Duchaine J., Spapen R., Jacques M. :
L'allergie à l'ACTH. Etude expérimentale. Revue franc.
d'allergie, 2, 15 - 26, 1962
- (13) El - Shaboury A.H. : Assessment of long-acting Synthetic
corticotrophin in hypersensitive asthmatics and normal
subjects. Brit. Med. J., 1968/III, 653 - 655
- (14) Fleischer N., Givens J.R., Abe K. et col. :
Studies of ACTH antibodies and their reactions with
inactive analogues of ACTH.
J. clin. invest., 44, 1047 - 1048, 1965

- (15) Friedman H., Strang L.B. : Effect of long-term corticostéroïds and corticotrophin on growth of children. The Lancet, 2, 568 - 572, 1966
- (16) Frouchtman R. : Premiers résultats cliniques obtenus avec une nouvelle corticostimuline de synthèse d'action retard : Synacthen Retard. Praxis 57, 845 - 849, 1968
- (17) Grilliat J.P., Moneret - Vautrin D.A. et col. : Allergie au synacthène, à propos de 2 observations. Ann. méd. Nancy, août-septembre 1973, 1419 - 1429
- (18) Harper H. : Précis de Biochimie. Lib. Armand Colin - Les presses de l'Université Laval, Québec, 496 - 497, 1969
- (19) Heni F. : Zur Diagnostik der Nebennierenrinden - Insuffizienz. Deutsche med. Wochenschrift 93, 180, 1968
- (20) Imura H., Sparks L., Grodsky G. et col. : Immunologic studies of adrenocorticotrop hormone (ACTH). Dissociation of biologic and immunologic activities. J. clin. Endocrinology, 25, 1361 - 1369, 1965
- (21) Imura H., Matsuyama H. et col. : Stability of ACTH preparations in human plasma incubated in vitro. Endocrinology, 80, 599 - 602, 1967
- (22) Jenny M., Muller A.F., Mach R.S. : Effets cliniques et métaboliques d'un nouveau polypeptide à action adrenocorticotrope (tetracosapeptide). Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 93, 763 - 771, 1963
- (23) Jensen N.E., Sneddon I. : Allergic intolerance to tetracosactrin. Brit. Med. J., 1969/II, 383 (Correspondance)
- (24) Jordan D., Lee S., Meves C. et Milbradt R. : Klinische Erfahrungen mit synthetischem ACTH (Synacthen). Hautarzt, 22, 159 - 164, 1971
- (25) Kappeler H. et Schwyzer R. : Die Synthese eines Tetracosapeptides mit der Aminosäuresequenz eines hochaktiven Abbauproduktes des B - Corticotropins (ACTH) aus Schweine hypophysen (vorläufige Mitteilung) Helvet. chim. acta, 44, 1136 - 1141, 1961
- (26) KHAN S.A., Smith A.F. : Intermittent tetracosactrin - depot therapy in dermatology. Br. J. Derm., 82, 389 - 396, 1970

- (27) Landon J., James U.H.T., Cryver R.J., Wynn U. :
Adrenocorticotrophic effects of a synthetic polypeptide,
Bl-24, corticotropin in man.
Journal clin. endocrinol. et métabol., 24, 1206 - 1213,
1964
- (28) Li Ch. H. et Delofsen W. : The chemistry and biology
of ACTH and related peptides.
The adrenal cortex - Edité par A.B. Eisenstein.
Londres : Churchill 1967 p. 185
- (29) Liddle G.W. : Analysis of circadian rythms in human
adreno-cortical secretory activity.
Arch. int. méd., 117, 739 - 743 1966
- (30) Lundquist I. et Rerup C. : Blood glucose level in mice 3
on the nature of corticotrophin induced hypoglycaemia.
Acta endocr., 56, 713 1967
- (31) Luton J.P., Laudat Ph., Bricaire H. : L'emploi de bêta
1-24 corticotrophine-retard dans l'exploration fonction-
nelle du cortex surrénal.
Ann. endocr., 30, 456 1969
- (32) Maeder E., Schwarz - Speck M. : Allergie teste mit
natürlichem und synthetischem ACTH.
Dermatologica 129. 59 - 70, 1964
- (33) Maier F., Staehelin M. : Adrenal responses to cortico-
trophin in the presence of an inhibitor of protein
synthesis.
Acta endocr., 58, 619 - 629 1968
- (34) Murphy, J.E., Donald, J.F. : Synacthen depot used in
general practice.
Brit. Med. J., 316 - 317 (Correspondance) 1969/1
- (35) Murphy J.E. et Donald J.F. : Synacthen depot in general
practice.
Brit. Med. J., 119, 1969/II (Correspondance)
- (36) Nelson J.K., Mackay J.S. et col. : Intermittent therapy
with corticotrophin.
The Lancet II, 78 - 82, 1966
- (37) Nelson J.K., Neill D.W., Montgomery D.A.D. et col. :
Synacthen depot - adrenal response in normal subjects
and corticotrophin - treated patients.
Brit. med. J., 1, 557 - 558, 1968
- (38) Oertel G., Wenzel D. : Depot - Effekte eines synthe-
tischen Polypeptids mit ACTH Wirkung.
Arzneimittel - Forschung, 8, 1107 - 1108, 1966

- (39) Savage O., Copeman W.S.C. et col. : Pituitary and adrenal hormones in rheumatoid arthritis. The Lancet I, 232 - 235, 1962
- (40) Schuler W., Schär B., Desaulles P. : Zur Pharmakologie eines ACTH - wirksamen, vollsynthetischem Polypeptides, des Bl-24- corticotropins. Schweiz. med. Wochenschr., 93, 1027 - 1963
- (41) Schuppli R. : Über die Verwendung von synthetischem ACTH in der Therapie dermatologischer Affektionen. Dermatologica, 139, 243 - 253, 1969
- (42) Schwarz - Speck M., Maeder E. : Immunologische Untersuchungen mit natürlichem und synthetischem ACTH bei ACTH - Allergikern. Interna. Arch. Allergy, 24 Suppl., 29, 1964
- (43) Tamm J. : Hypothalamus - Hypophysenvorderlappen. In : Klinische Funktionsdiagnostik. Publ. : H. Bartelheimen et A. Jores 3. éd. Stuttgart : Thieme 1967. p.1
- (44) Thody A.J., Plummer N.A. : The melanocyte stimulating activity of several commercial corticotrophin preparations. Brit. J. Dermat., 84, 361 - 365, 1971
- (45) Treadwell B.L.J., Sever E.D., Savage O., Copeman W.S.C. : Side - effects of long-term treatment with corticosteroids and corticotrophin. The Lancet, May, 23 1121 - 1123, 1964
- (46) Uzzen, Chebat, Ollier et col. : Traitement des bronchopathies obstructives par le tetracosapeptide - retard. Presse médicale, 77, 1485 - 1486, 1969
- (47) Verbov J. : Long- acting synthetic corticotrophin in Dermatology. Trans. St. John's Hospital dermat. soc., 56, 37 - 38, 1970
- (48) Walser A., Haas H.G., Koller F. : Die adrenocorticotrope Wirkung von synthetischem Bl-24- Corticotropin. Helvet. med. acta, 30, 470 - 475, 1963
- (49) Walser A., Barthe P., Schär J. : Die Wirkung hoher Dosen von synthetischem ACTH auf die Funktion von Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde. J. Suisse méd., 98, 1892 - 1895, 1968
- (50) Walser A. Koller F. : Über die Wirkung von synthetischem ACTH beim Menschen. Experientia, 19/6. 320 - 322, 1963
- (51) Wied D. de : The site of the blocking action of dexamethasone on stress - induced pituitary ACTH release. J. Endocr., 29 , 29 - 37, 1964

- (52) Wolfrohm R., Herman D. : L'allergie médicamenteuse à l'ACTH : ses manifestations cliniques, ses moyens de prévention.
Sem. hôp. Paris, 43, 1252 - 1257, 1967
- (53) Wood J.B., James U.H.T., Frankland A. et Landon J. :
A rapid test of adrenocortical function.
The Lancet, 1, 243 - 245, 1965
- (54) Zarate O., Quinteros H. : Preliminary report on the therapeutic use of a synthetic corticotrophin.
J. Allergy, 38, 51 - 55, 1966

